#### Drug for the treatment and the protection of the skin.

Publication number: EP0158090

Publication date:

1985-10-16

Inventor:

ISMAIL ROSHDY DR

Applicant:

**ROSHDY ISMAIL** 

Classification:

- international:

A61K8/67; A61K31/355; A61K31/375; A61Q7/00; A61Q17/00; A61K8/30; A61K31/352; A61K31/375;

A61Q7/00; A61Q17/00; (IPC1-7): A61K7/48;

A61K31/355

- european:

A61K8/67H; A61K8/67C; A61K8/67F; A61K8/67L;

A61K31/355; A61K31/375; A61Q17/00

**Application number:** EP19850102222 19850228

Priority number(s): DE19843408258 19840307; DE19843410641 19840323;

DE19843420459 19840601; DE19843427374 19840725; DE19843435098 19840925; DE19843441711 19841115;

DE19853504695 19850212

Also published as:

EP0343694 (A2)

US4938960 (A1)

EP0343694 (A3) EP0343694 (B1)

EP0158090 (B1)

**Cited documents:** 

EP0027987

FR2201070

FR2492659 GB1453239

US3943248

more >>

Report a data error here

Abstract not available for EP0158090

Abstract of corresponding document: **US4938960** 

The present invention relates to a method for the treatment and protection of human and animal skin which contains vitamin E in a high dose and, in addition, may optionally further contain vitamin C, vitamin A, vitamins of the B series, blood circulation-promoting agents and/or vasodilators, phospholipids, unsaturated fatty acids and/or emulsifiers.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(11) Veröffentlichungsnummer.

0 158 090 A<sub>1</sub>

12

#### **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21) Anmeldenummer: 85102222.8

(51) Int. Cl.4: A 61 K 31/355 A 61 K 7/48

22 Anmeldetag: 28.02.85

30) Priorität: 07.03.84 DE 3408258 23.03.84 DE 3410641

01.06.84 DE 3420459

25.07.84 DE 3427374

25.09.84 DE 3435098

15.11.84 DE 3441711

12.02.85 DE 3504695

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung: 16.10.85 Patentblatt 85/42

Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE (71) Anmelder: Ismail, Roshdy, Dr. Siebengebirgs-Apotheke Siebengebirgsallee 2 D-5000 Köln 41 (Klettenberg)(DE)

(72) Erfinder: Ismail, Roshdy, Dr. Siebengebirgs-Apotheke Siebengebirgsallee 2 D-5000 Kõln 41 (Klettenberg)(DE)

(74) Vertreter: Werner, Hans-Karsten, Dr. et al, Deichmannhaus am Hauptbahnhof D-5000 Köln 1(DE)

64 Mittel zur Behandlung und zum Schutz der Haut.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel zur Behandlung und zum Schutz der Haut enthaltend hochdosiertes Vitamin E und außerdem ggf. Vitamin C, Vitamin A, Vitamine der B-Reihe, durchblutungsfördernde und/oder gefäßerweiternde, Phospholipide, ungesättigte Fettsäuren und oder Emulgatoren.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Mittel zur Behandlung und zum Schutz der Haut unter Einsatz von Vitamin E.

Vitamin E ist bekannt als Antioxidans und Schutzvitamin 5 für Phosphorlipide der Zellmembran. Es hält die Permeabilität und Stabilität der Zellmembran aufrecht; Lucy, Ann. N.Y. Academy of Science 203 1972, S. 4. Es ist weiterhin bekannt, daß Vitamin E eine membranabdichtende Wirkung besitzt; F. Mittelbach und G. Bodechtel, 10 Münchner Medizinische Wochenschrift 110 (1968) 36: 1988-1993. Bei Erythrocyten, den einfachsten Zellen des menschlichen Körpers wurde festgestellt, daß Vitamin E eine Schutzwirkung für die Zellmembran darstellt. In Tierversuchen und beim Menschen wurde bewiesen, daß 15 Anämie das erste Anzeichen von Vitamin-E-Mangel ist. Bei Gabe von hohen Vitamin-E-Dosen normalisiert sich die Hämolyse der Erythrocyten; vgl. William J. Darbey Vitamin Horm, 26 (50) S. 685-704 (1968) und Phelps DL Pediatrics 63 (6) S. 933-935 (1979). Aus diesen Litera-20 turstellen geht hervor, daß bei oraler Verabreichung von 200 bis 800 mg Vitamin E an Patienten für einen Zeitraum von 1 bis 4 Tagen, deren Hämolyse der Erythrocyten significant verbessert wird im Vergleich zu Patienten mit Vitamin-E-Mangel. 25

Vitamin E ist weiterhin verwendet worden zur Behandlung der Sichelzellenanämie in einem Zeitraum von 6 bis 35 Wochen; vgl. Natt CL. Am. J. clin. 33, S. 968-971 (1980); Natt CL. Am. J. clin. nutr. 32, S. 1359-1362 (1979); Gawlik G.M. Fed. Proc. 35 (3), S. 252 (1976) und Gorash L. Bieri J.G. et al univ. Conn. Farmington, GT.

30

35

Weiterhin ist bekannt, daß 750 mg Vitamin E täglich in

einem Zeitraum von 3 bis 6 Monaten erfolgreich bei Thalassamie-Patienten eingesetzt wurden, wobei eine Normalisierung der Hämolyse der Erythrocyten beobachtet wurde; vgl. Kahane I. ISR. J. med. 12 (1), S. 11-15 (1976).

Erfolgreich eingesetzt wurde Vitamin E weiterhin bei Patienten mit akuter Hepatitis und alkoholischer Hepatitis, die einen Mangel an Vitamin E im Serum haben; vgl. Yoshiakawa T. Takemura S. Kato H. et al. Japan J. Gastrovent, 74/7, S. 732-739 (1977). Schließlich wurde Vitamin E bei Patienten mit Eisenmangelanämie eingesetzt und bewirkte während eines Zeitraumes von 4 bis 8 Wochen eine Verbesserung bzw. Normalisierung des Lipidmetabolismus im Knochenmark; vgl. Takoshi Itaga, Central Clinical Laboratory Nagasaki University of Medicine, Japan.

In den deutschen Patentanmeldungen P 34 20 738,

P 34 05 928, P 34 05 239, P 34 07 025, P 34 08 260,

P 34 16 162, P 34 32 881, P 34 05 240, P 34 02 930,

P 34 07 024, P 34 07 026, P 34 15 250, P 34 27 193 wird

ferner der Einsatz von Vitamin E zur Behandlung der

Venen, des Analbereichs und von Rheumaerkrankungen vorgeschlagen.

Es ist weiterhin bekannt, daß Cholesterin in menschlicher und tierischer Haut durch Ultraviolett-Licht zu
Cholesterin-alpha-oxyd, einen als Krebserreger bekannten Stoff, umgewandelt wird. Versuche mit Mäusen haben
gezeigt, daß bei Verabreichung von Vitamin E und C sowie zwei weiteren Antioxidantien sich kein Cholesterin-alpha-oxyd bildet (Pharm. Indu. 36, Nr. 3
(1974) Anschel, USA).

30

5

10

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Vitamin-E sowie Kombinationen von Vitamin E mit anderen Wirkstoffen sich als Mittel, insbesondere zur Behandlung von Ekzemen, Hautflechte, Hautentzündungen, Juckreiz, Allergien, Faltenbildungen, Pigmentierungen der Haut und Haarausfall sowie Wunden, eignen. Darüberhinaus können die erfindungsgemäßen Mittel als Schutz gegen ultraviolettes Licht und zur Förderung des Haarwuchses eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Mittel sind ferner als Hautschutzmittel bei Bestrahlungen, z.B. von Krebspatienten, geeignet. Dieser neue Indikationsbereich war aufgrund des bisherigen Wissenstandes nicht vorherzusehen und eröffnet ein neues breites Anwendungsfeld für Vitamin E. Die Verwendung von Vitamin E bringt auf lange Sicht eine Stabilisierung und dauernde Beseitigung der Symptome, die Wahrscheinlichkeit der Rückfälligkeit ist dadurch sehr gering. Die Vitamin-E-haltigen Kombinationspräparate müssen jedoch längere Zeit, ca. 6 Monate oder länger, angewendet werden.

5

10

15

20

25

30

35

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Mittel zur Behandlung und zum Schutz der menschlichen und tierischen Haut, das dadurch gekennzeichnet ist, daß es neben üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen als wesentlichen Bestandteil hochdosiertes Vitamin E und außerdem ggf. Vitamin C, Vitamin A, Vitamine der B-Reihe, durchblutungsfördernde und/oder gefäßerweiternde Mittel, Phospholipide, ungesättigte Fettsäuren und/oder Emulgatoren, enthält.

Da Vitamin E bei Raumtemperatur flüssig ist, bietet sich als Applikationsform insbesondere die Kapsel an. Die übrigen Wirkstöffe werden in Vitamin E sowie gewünschtenfalls in einem dünnflüssigen Neutralöl und

4

15

20

25

30

35

einem Lösungsvermittler in an sich bekannter Weise in die Kapseln eingebracht. Auch hier können Emulgatoren, z.B. Tween, eingesetzt werden.

Bei dem Mittel gemäß der Erfindung ist für die Wirksamkeit von Vitamin E vor allem eine ausreichende Dosierung entscheidend, die mindestens 200 mg betragen
sollte. Niedrigere Dosierungen an Vitamin E sind wenig
sinnvoll, da erhebliche Mengen durch die Magensäure
zerstört werden und dadurch ihre Wirksamkeit verlieren
(vgl. Arthur Vogelsang, Angiology 21, S. 275 bis 279
(1970)).

Sofern in der Vergangenheit hin und wieder geringe Mengen Vitamin E, nämlich bis zu 40 mg in Kombinationspräparaten zum Einsatz gekommen sind, waren sie mit Sicherheit wegen der zu niedrigen Dosierung völlig wirkungslos. Zur Behandlung sollte die Dosierung im Bereich von 200 bis 1.000 mg liegen. Vorzugsweise werden Darreichungsformen, die 250 bis 600 mg enthalten, eingesetzt. Typische Kombinationspräparate enthalten 300 bis 500 mg Vitamin E, jeweils pro Darreichungseinheit.

Vitamin E kann in allen seinen alpha-Formen verwendet werden, sowohl als freies Tocopherol als auch als Ester natürlicher oder synthetischer Herkunft. Dieser Ester kann als Acetat, Succinat oder als anderer Ester verwendet werden. Für Salben, Gele und Cremes wird bevorzugt das freie Tocopherol, z.B. D,L-alpha-Tocopherol und D-alpha-Tocopherol verwendet.

Überraschenderweise wird die Wirkung von Vitamin E in Gegenwart von gefäßerweiternden und/oder durchblutungsfördernden Mitteln erheblich gesteigert in Form von Synergismen und dadurch die Behandlungszeit verkürzt.

Insbesondere in Gegenwart der durchblutungsfördernden Mitteln, wie Heparin Natrium oder Extr. Hippocastani wird die Aufnahme des Vitamin E durch die Haut verbessert. Bei Verwendung von Heparin Natrium wird die hohe Dosierung von 30.000 bis 150.000 I.E. bevorzugt.

Weitere Mittel, die die Wirkung von Vitamin E erheblich steigern und dadurch erfindungsgemäß verwendet werden können, sind durchblutungsfördernde Mittel, wie B-Hydroxy-äthyl-rutosid, Trimethylolrutosid, Arnicae-Extract, Nicotinsäure, Nicotinsäureester und Derivate, Xantinolnicotinat und Inositolnicotinat, sowie Salicylsäure bzw. deren Ester, Dihydroergotoxin-methan-sulphonat, Dihydroergocornin-methan-sulphonat, Dihydroergocristin-methan-sulphonat, B-Hydroxy-äthyl-salicylat, Ol. Juniperi, Ol. Pini pumilionis (Latschenkiefernöl), Ol. Eucalypti, Ol. Rosmarinae, Tinct. Camphorae bzw. Kampfer, Cinnarizin, Vincamin, Pentoxyfyllin, Bamethan-Bencyclanhydrogenfumarat, ß-Pyridilcarbinol, Ginkgoflavonglykoside. Es können auch weitere Derivate der durchblutungs- bzw. gefäßerweiternden Mittel verwendet werden.

Als gefäßerweiterndes Pflanzenmittel ist Extract Calendulae aus Herba Calendulae zu nennen. Die durchblutungsfördernden Mittel können ebenfalls in Retard-Form verwendet werden. Zahlreiche durchblutungsfördernde Mittel, wie Hydroxy-rutoside haben auch anticoagulierende Eigenschaften.

30

35

25

5

10

15

20

Die erfindungsgemäßen Kombinationen mit ausreichenden Mengen an Vitamin E verbessern ferner die Durchblutung der Extremitäten, der Peripherie des Auges, des Innen-ohres und des Cerebrum. Wenn man den erfindungsgemäßen Kombinationen außerdem Dimethylaminoethanol bzw. dessen

Derivate oder Salze zusetzt, werden die Durchblutung des Gehirns, die Stimulation des Zentralnervensystems und das Konzentrationsvermögen gesteigert.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen wirken sich außer-5 dem auf den Lipid- und Cholesterinstoffwechsel vorteilhaft aus.

10

25

30

35

Die erfindungsgemäßen Mittel können auch äußerlich in Form von Creme, Gel, Salbe oder Lotion oder Lösung ggf. zusammen mit Emulgatoren angewendet werden. Die Vitamin E-Konzentration beträgt in diesem Fall 0,5 bis 20 Gew.-%. Besonders bevorzugt werden 4 bis 10 Gew.-%. Man kann auch andere Darreichungsformen zubereiten, z.B. Sprays, Tinkturen oder alkoholische Lösungen. Isopropa-15 nol bzw. Propandiol ist ein besonders bevorzugtes LCsungsmittel, das zugleich durchblutungsfördernd wirkt. Die Konzentration des Vitamin E kann in diesem Fall 32 Gew.-% betragen. Bevorzugt wird eine Konzentration bis zu 25 Gew.-% pro Darreichungsform. 20

> Als übliche Salben oder Cremegrundlagen können Eucerin cum. aqua, Ungt. Cordes, Ungt. Emulsificans, sowie andere nicht wasserlösliche Salbengrundlagen bzw. deren Gemische verwendet werden. Geeignete Salbengrundlagen sind beispielsweise Wollwachs, Vaseline DAB 8, Paraffin dünnflüssig sowie Gemische derselben. Sie können auch Emulgatoren enthalten wie Cetylstearylalkohol. Geeignet als Salbengrundlagen sind auch Unguentum alkoholum lanae aquosum mit Cetiol (Ölsäureoleylester) Unguentum lanette, Cetylstearylalkohol, Cetiol DAB 8, aqua conservata.

Dem Mittel gemäß der Erfindung können vorteilhaft auch weitere Vitamine, z.B. Vitamin C, A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> und B<sub>6</sub> zu-



gesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Salben enthalten als Grundlagen zweckmäßig 70 bis 30 Gew.-%, Wasser

5 vorzugsweise 60 bis 40 Gew.-%,

30 bis 5 Gew.-%, vorzugsweise 25 bis 7 Gew.-%, Cetiol (Oleyloleat),

30 bis 2 Gew.-%, vorzugsweise 25 bis 2 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol oder andere aliphatische Alkohole.

10

15

20

30

Man kann den Cetyl-Stearylalkohol ganz oder teilweise auch durch andere emulgierende Alkohole ersetzen, z.B. durch aliphatische Alkohole oder Wollwachsalkohol bzw. Diole, Stearinol, mit aliphatischen Säuren veresterte Monoglyceride oder ähnliche Stoffe. Man kann z.B. auch Paraffin oder Vaseline zusetzen, um die Salbe streichfähig zu machen. Auch Cetiol (Oleyloleat) kann durch andere Emulgatoren, z.B. Tween 20 oder Tween 80 ganz oder teilweise ersetzt werden. Eine besonders bevorzugte Kombinaton als Grundlage für Vitamin-E-haltige Salben von Cremes ist jedoch folgende:

30 bis 20 Gew.-% Cetyl-Stearylalkohol,

20 bis 10 Gew.-% Cetiol (oleyl oleat)

60 bis 40 Gew.-% Wasser (aqua conservata).

Es ist bekannt, daß wasserhaltige Salbengrundlagen, wie Unguentum emulsificans aquosum und Unguentum alkoholum lanae aquosum geeignet sind zur Verarbeitung von wasserlöslichen Wirkstoffen. Hier überrascht, daß wasserhaltige Salbengrundlagen, die sogar über 50% Wassergehalt aufweisen können, sehr gut zur Verarbeitung fettlöslicher Wirkstoffe wie Vitamin E geeignet sind.

35 Überraschenderweise bringen die erfindungsgemäßen Mit-

tel besondere Vorteile, wenn Vitamin A zugesetzt wird. Insbesondere wird die Behandlungsdauer verkürzt. Demzufolge betrifft die vorliegende Erfindung auch neue Mittel zur Behandlung und zum Schutz der Haut, die Vitamin A zusammen mit Vitamin E und durchblutungsfördernde Mittel enthalten. Vitamin A kann in Form von Vitamin-A-Palmitat, Vitamin-A-Acetat sowie weiterer Ester des Vitamin A und/oder ß-Carotin verwendet werden. Vitamin A soll so ausgewählt sein, daß die maximale Tagesdosis 50.000 I.E. nicht überschreitet, d.h. wenn zwei Darreichungsformen pro Tag angewendet werden, soll die Dosierung bei maximal 25.000 I.E. pro Darreichungsform liegen. Die Vitamin-A-Dosis des erfindungsgemäßen Mittels liegt zwischen 5.000 und 25.000 I.E., vorzugsweise 6.000 bis 15.000 I.E.

5

10

15

20

25

30

35

Die Vitamine A und E neigen insbesondere in Gegenwart von anderen Wirkstoffen im wässrigen Medium sehr stark zur Klumpenbildung. Dabei besteht Gefahr, daß die fettlöslichen wertvollen Stoffe nicht absorbiert werden. Uberraschend wurde festgestellt, daß geringe Mengen Emulgator, ca. 1%, ausreichen, um die Klumpenbildung zu verhindern. Die Wirkstoffe werden leichter im wässrigen Medium dispergiert bzw. suspendiert. Dies hat den Vorteil, daß die Absorption durch den Darm erleichtert wird. Eine größere Menge Emulgator ist nicht notwendig, da meistens 1 bis 7% ausreichend sind, um die Klumpenbildung zu verhindern. Man kann auch Mengen bis zu 10% oder mehr verwenden. Dabei besteht aber die Gefahr, daß man zuviele Hilfsstoffe zugibt. Die Folge können Nebenwirkungen sein, insbesondere wenn das Medikament längere Zeit verabreicht wird.

Es können die üblichen Emulgatoren, die in den medizinischen Präparaten verwendet werden, wie Tween 20, Cremophor, aliphatische Alkohole, partialveresterte Triglyceride. Erfindungsgemäß werden jedoch Tween 80 und
Cetiol bevorzugt. Hierbei wurde beobachtet, daß bei
Zugabe von ca. 10% Emulgator die Emulgierung nicht wesentlich besser ist als bei Zusatz von 5% Emulgator.

Man kann als Emulgator auch Lecithin in einer Konzentration zwischen 1 und 13% verwenden. Damit wird die Resorption der Kombination Vitamin A + E, insbesondere aber des Vitamin E begünstigt. Zwar ist auch bei Verwendung von großen Mengen Lecithin bis zu 50% eine positive Wirkung erkennbar. Geringe Mengen des Emulgators aus Lecithin sind aber ausreichend, um die Klumpenbildung der fettlöslichen Vitamine zu verhindern und um eine optimale Resorption zu begünstigen. Es ist ferner zu empfehlen, ca. 1% herkömmliche Emulgatoren wie Tween 80 beizufügen, da sie die Mischbarkeit von Lecithin mit den beiden Vitaminen begünstigen und eine Klumpenbildung verhindern. Besonders vorteilhaft für die Resorption ist die Verwendung von ca. 1% Tween 80 mit 1 bis 13% Lecithin. Ebenso können die herkömmlichen Emulgatoren Tween 20, Cetiol (Ölsäureoleylester) und Cremophor verwendet werden. Als Lecithinpräparat wird das Sojalecithin bevorzugt.

25

30

35

5

10

15

20

Die erfindungsgemäßen Mittel sind auch als Schutz gegen ultraviolettes Licht geeignet. Hierbei werden UV-Stabilisatoren zugesetzt, die hautverträglich sowie fettund wasserlöslich sind, z.B. Eusolex<sup>R</sup>. Die UV-Stabilisatoren können in einer Menge von 0,1 bis 20 Gew.-% zugesetzt werden. 0,5 bis 10 Gew.-% werden bevorzugt.

Weitere Zusatzstoffe können Lebertran und/oder ungesättigte Fettsäuren sein, z.B. Linolsäure, Linolensäure oder Ölsäure. Anstelle der ungesättigten Fettsäuren können auch Siliconöle oder Polysiloxane verwendet werden.

Insbesondere für Hautschutzmittel sind die erfindungsgemäßen Mittel in Kombination mit Phospholipiden z.B.
Lecithin geeignet. Durch die Phospholipide wird das
Eindringen des Vitamin E in die Haut beschleunigt und
dadurch die Wirksamkeit der Vitamin-E-Präparate gesteigert.

10

5

Weiterhin können zur Behandlung von Hautentzündungen den erfindungsgemäßen Vitamin-E-Präparaten bis zu 12 Gew.-% Bufexamac zugesetzt werden. Bevorzugt werden 3 bis 10 Gew.-%, jeweils bezogen auf die Darreichungs-

15 form.

Es ist bekannt, daß Bufexamac-Creme oder -salbe zur Behandlung von Hautentzündungen, Allergien, Ekzemen und Juckreizen sich eignet. Überraschenderweise wird jedoch die Behandlungsdauer in Gegenwart von Vitamin E wesentlich verkürzt und die Wahrscheinlichkeit des Rückfalls vermindert. Nach dem Abklingen der Krankheit wird bevorzugt nur mit Vitamin-E-Salbe eingerieben, um einen Rückfall vorzubeugen.

25

30

20

Zur Behandlung von Allergien können die erfindungsgemäßen Mittel mit antiallergischen Wirkstoffen, insbesondere Antihistaminika kombiniert werden. Der Zusatz von Vitamin E zu solchen antiallergischen Wirkstoffen beschleunigt den Heilungsprozeß.

Als antiallergische Wirkstoffe werden beispielsweise Clemastinehydrogenfumarat Chlorphenoxaminehydrochlorid

35 Dimetidinmaleat

Bamipinlactat oder -hydrochlorid oder andere Salze bzw. Ester

Propylhexedrinehydrochlorid

Tritoqualine

5 Dephenhydramin

Meclozinhydrochlorid, verwendet.

Die erfindungsgemäßen Mittel können auch der Förderung des Haarwuchses dienen, insbesondere wenn Aminosäuren zugesetzt werden.

Neben Vitamin E enthalten die Mittel gemäß der Erfindung die üblichen Träger- und Hilfsstoffe, was insbesondere für die äußerlichen Anwendungen von Bedeutung ist.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindung:

#### 20 Beispiel 1

100 g Salbe enthalten:

400 mg Allantoin;

25 400 mg Dexapanthenol;

5000 mg D-alpha-Tocopherol;

30000 I.E. Heparin Natrium;

#### Beispiel 2

30

10

15

100 g Salbe enthalten:

2,5 g O-(B-Hydroxyäthyl)-Rutoside;

6,5 g D-alpha-Tocopherol oder D,L-alpha-Tocopherol;

100 g Salbe enthalten:

400 mg Allantoin;

400 mg Dexapanthenol;

8,8 g D-alpha-Tocopherol oder D,L-alpha-Tocopherol;

30000 I.E. Heparin Natrium

10 Beispiel 4

100 g Salbe enthalten:

4,5 g Extract Hippocastani (enthält ca. 800 mg Aescin);

5,0 g D-alpha-Tocopherol;

#### Beispiel 5

100 g Gel enthalten:

20 50000 I.E. Heparin Natrium;

12 g Arnikablüten-Extract ((1:10) Alkohol 60%);

25 g Tinct. Hippocastani e sem. 1:1 entspricht 0,65 g Aescin;

7,5 g D-alpha-Tocopherol;

#### Beispiel 6

30 100 g Gel enthalten:

7,0 g B-Hydroxyäthyl-Salicylat;

7,0 g D-alpha-Tocopherol;

25

	•
	100 g Salbe enthalten:
	10 g Benzocain (Anaesthesin);
5	8 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat
	1 g Benzylnicotinat;
	<u>Beispiel 8</u>
0	100 g Salbe enthalten:
	3 g Hydroxyäthyl-Salicylat;
	1 g Benzylnicotinat;
	7 g D-alpha-Tocopherol;
.5	<u>Beispiel 9</u>
	100 g Salbe enthalten:
	8 g D-alpha-Tocopherol;
	400 mg Allantoin;
20	400 mg Dexapanthenol;
	150000 I.E. Heparin Natrium;
	Poienie 1 10
	Beispiel 10
25	1 Kapsel enthält:
	250 mg Nicotinsäure;
	400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat;
	150 mg Sojabohnenöl;
30	Beispiel 11
	1 Kapsel enthält:
	200 mg B-Hydroxyäthyl-rutoside;
	300 mg D-alpha-Tocopherolacetat;

180 mg Sojaöl;

1 Kapsel enthält: 150 mg Extract Hippocastani (enthalten 25 mg Aescin); 5 300 mg D-alpha-Tocopherol; 150 mg Sojaöl; Beispiel 13 10 1 Kapsel enthält: 300 mg Xantinolnicotinat; 400 mg D-alpha-Tocopherol; 190 mg Sojaöl; 15 Beispiel 14 1 Kapsel enthält: 150 mg Extract Hippocastani (enthalten 25 mg 'Aescin); 20 250 mg Vitamin E; 150 mg Sojaöl; Beispiel 15 25 1 Kapsel enthält: 5 mg Vitamin B<sub>1</sub>; 5 mg Vitamin B<sub>2</sub>; 5 mg Vitamin B<sub>6</sub>; 200 mg B-Hydroxyäthyl-rutoside; 30 300 mg Vitamin E; 50 mg Nicotinsäureamid; 200 mg Sojaöl;

10 Beispiel 17

1 Kapsel enthält:
200 mg Inositol Nicotinat;
300 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat;
150 mg Sojaöl;

#### Beispiel 18

1 Kapsel enthält:
20 50 mg Procainhydrochlorid;
400 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat;
150 mg Sojaöl;

#### Beispiel 19

25

15

1 Kapsel enthält:
50 mg Procainhydrochlorid;
400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat;
5 mg Vitamin B<sub>1</sub>;
5 mg Vitamin B<sub>2</sub>;
5 mg Vitamin B<sub>6</sub>;
150 mg Sojaöl oder Maisöl;

35

Tropfen

100 ml 90% Xthylalkohol enthalten

5 40 g D,L-alpha-Tocopherolacetat;

4,5 g Extract Hippocastani (enthalten 750 mg Aescin);

#### Beispiel 21

10

1 Kapsel enthält:

4,5 mg entsprechend Dihydroergotoxin-methan-sulphonat;

400 mg D, L-alpha-Tocopherolacetat;

15 Beispiel 22

1 Kapsel enthält:

50 mg Procain-Hydrochlorid;

200 mg Nicotinsäure;

20 400 mg Vitamin E;

150 mg Maisöl.

#### Beispiel 23

25 1 Kapsel enthält:

150 mg Bencyclan-hydrogenfumarat;

400 mg Vitamin E als D,L-alpha-Tocopherolacetat;

150 mg Sojaöl.

Beispiel 24

1 Kapsel enthält:

Pentoxyfyllin 400 mg

Vitamin E 400 mg

Vitamin A Acetat 15.000 I.E.

Sojaöl

120 mg

#### Beispiel 25

5 1 Kapsel enthält:

Naftidirofuryl-Hydrogenoxalat 100 mg

Vitamin E 500 mg

Vitamin A Palmitat 30.000 I.E.

Sojaöl 150 mg

10

31

#### Beispiel 26

1 Kapsel enthält:

Cinnarizin 75 mg

Vitamin E 400 mg

Vitamin A Palmitat 15.000 I.E.

Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub> zu

gleichen Teilen 10 mg

Vitamin  $B_{12}$  5  $\mu g$ 

Sojaöl 150 mg

## Beispiel 27

7,5 g

100 ml Tropfen aus Äthylalkohol enthalten:

25 Cinnarizin

Vitamin E 4,0 g

Vitamin A Palmitat 2,5 Millionen Einheiten

# Beispiel 28

1 Kapsel enthält:

Xantinolnicotinat 500 mg

Vitamine E (DL-alpha-

Tocopherol) 400 mg

Vitamin A Palmitat 10.000 I.E.

D158090

Tween 80 Sojaöl 20 mg

150 mg

## Beispiel 29

5

10

Tropfen in 100 ml Athylalkohol:

Dihydroergotoxinmethansulphonat 1,5 g

aus (0,5 g Dihydroergocristinmethansulphonat)

0,5 g Dihydroergocorninmethansulphonat

0,333 mg alpha-Dihydroergocryptinmethansulphonat

0,167 mg 8-Dihydroergocryptinmethansulphonat)

Vitamin E (DL-alpha-Tocopherolacetat) 3,5 g

Vitamin A Palmitat 2,5 Millionen Einheiten

15

#### Beispiel 30

1 Kapsel enthält:

8-Pyridyl-carbinol-tartrat 360 mg

entspricht 150 mg Pyridylcarbinol

2C D-alpha-Tocopherol 400 mg

Vitamin A Palmitat 12.000 I.E.

Sojaöl 150 mg

# Beispiel 31

25

1 Kapsel enthält:

D, L-alpha-Tocopher 1 400 mg

B-Hydroxyäthylrutokid 300 mg

Vitamin A Falmitat 15.000 I.E. Sojaöl 150 mg

36 Sojaöl

# Beispiel 32

1 Kapsel enthält:

35 Ginkoflavonglykosi e

3,0 mg

Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherolacetat) 300 mg Vitamin A Palmitat 25.000 I.E. Sojaöl 100 mg 5 Beispiel 33 1 Kapsel enthält: Nicotinsäure 300 mg 10 Vitamin E 400 mg Vitamin A Palmitat 15.000 I.E. Cetiol 20 mg Sojaöl 150 mg 15 Beispiel 34 1 Kapsel enthält: D,L-alpha-Tocopherolacetat 200 mg B-Hydroxyäthylrutosid 300 mg 20 Vitamin A Palmitat 25.000 I.E. Sojaöl 120 mg Beispiel 35 25 1 Kapsel enthält: Pentoxyfyllin 400 mg Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherolacetat) 400 mg Vitamin A Palmitat 15.000 I.E. 30 Tween 80 10 mg Sojaöl 150 mg Beispiel 36

35

1 Kapsel enthält:

. .

25 mg Bamethansulfat 250 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat 10.000 I.E. Vitamin A Palmitat 150 mg Sojačl 5 Beispiel 37 1 Kapsel enthält: 30 mg Vincamin Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherol-10 400 mg acetat) 30.000 I.E. Vitamin A Palmitat 150 mg Sojaöl Beispiel 38 15 100 g Salbe enthalten: 10 g D-alpha-Tocopherol 50.000 I.E. Heparin Natrium die Salbengrundlage besteht aus 20 22 T Cetyl-Stearylalkohol 18 T Cetiol 60 T Wasser (aqua conservata) Beispiel 39 25 100 g Salbe enthalten: 7 g Vitamin E (D-alpha-Tocopherol) 1 g Nicotinsäurebenzylester 1 g Kampfer 3C die Salbengrundlage besteht aus 17 T Cetyl-Stearylalkohol 8 T Weiße Vaseline 15 T Cetiol 60 T Wasser (aqua conservata) 35

100 g Salbe enthalten:

7 g Vitamin E

5 15 g Tinct. calendulae

ad 100 g Salbengrundlage aus

13 T Wollwachsalkohol

2 T Cetyl-Stearylalkohol

20 T Cetiol

16 5 T Paraffin

50 T Wasser (aqua conservata)

#### Beispiel 41

- 15 100 g Salbe enthalten:
  - 8 g Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherol)
  - 1,5 g Rosmarinöl
  - 1 g Extract Hippocastani (standardirisiert auf mind.

8% Aescin)

20 1 g öl juniperi

Salbengrundlage wie Beispiel 38

#### Beispiel 42

- 25 Lösung aus
  - 10 g Vitamin E (D-alpha-Tocopherol-Konzentrat)
  - 1 g Latschenkiefernöl (öl pini pumilionis)
  - 1 g Eucalyptusöl
  - 1 g Öl juniperi
- 30 1 g Tween 80

ad 100 g Isopropylalkohol

# Beispiel 43

35 100 g Salbe enthalten:

7 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat
2 g Tinct. arnicae
2 g Salicyl-8-Hydroxyäthylester
Salbengrundlage wie Beispiel 38

5

# Beispiel 44

Lösung gemäß Beispiel 42:

7,0 g Vitamin E

10 1,0 g Latschenkiefernöl

1,0 g Arnikatinktur

1,0 g Cetiol

ad 100 g Isopropylalkohol

15

#### Beispiel 45

100 g Salbe enthalten:

9,0 g Vitamin E

20,0 g Tinct. calendulae

20 Salbengrundlage wie Beispiel 38

Beispiele 46 bis 60 betreffen Kombinationen von Vitamin E und A mit Lecithin.

25

### Beispiel 46

1 Kapsel enthält:

Pentoxyfyllin 400 mg
Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherclacetat) 400 mg
Vitamin-A-Acetat 25.000 I.E.
Sojalecithin 200 mg
Sojaöl 120 mg
Tween 80 8 mg

	1 Kapsel enthält:	·
	Naftidirofuryl-Hydrogenoxalat	100 mg
5	Vitamin E (D-alpha-Tocopherol-	
	Konzentrat)	500 mg
	Vitamin-A-Palmitat	30.000 I.E.
	Sojalecithin	25 mg
	Sojaöl	150 mg
10	Beispiel 48	
	1 Kapsel enthält:	
	Cinnarizin	75 mg
	Vitamin E (D-alpha Tocopherolacetat)	400 mg
15	Vitamin-A-Palmitat	25.000 I.E.
	Vitamin B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> zu	~
	gleichen Teilen	10 mg
	Vitamin B <sub>12</sub>	5 μg
	Sojaöl	100 mg
20	Sojalecithin	280 mg
	Beispiel 49	•
	100 ml Tropfen aus Äthylalkohol entha	alten
25	Cinnarizin 7,5	g
	Vitamin E 4,0	g
	Vitamin-A-Palmitat 2,5 Millionen	Einheiten
	Lecithin 2,5	9
30	Poichiel 50	
30	Beispiel 50	
	1 Kapsel enthält:	
	Xantinolnicotinat	500 mg
	Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherol)	400 mg
35	Vitamin-A-Palmitat	25.000 I.E.

	Tween 80	20
	•	20 mg
	Sojaöl	150 mg
	Sojalecithin	25 mg
5	Beispiel 51	
	Tropfen in 100 ml Xthylalkohol	
	Dihydroergotoxinmethansulphonat aus	1,6 g
10	(0,5 g Dihydroergocristinmethansul- phonat	
	0,5 g Dihydroergocorninmethansulphona	t
	333 mg alpha-Dihydroergocryptinmethan	
	sulphonat	
15 167 mg B-Dihydroergocryptinmethansul-		
	phonat)	
-	Vitamin E (DL-alpha-Tocopherolacetat)	3,5 g
	Vitamin-A-Palmitat 1,5 Millionen	Einheiten
_ 2	Sojalecithin 3,5	g
20		
	<u>Beispiel 52</u>	
	1 Kapsel enthält:	
	B-Pyridil-carbinol-tartrat	360 mg
25	entspricht 150 mg Pyridyl-	_
	carbinol	
	D-alpha-Tocopherolacetat	400 mg
	Vitamin-A-Palmitat	10.000 I.E.
	Sojaöl	100 mg
3C	Sojalecithin	150 mg
	Tween 20	6 mg
	Beispiel 53	
	The second secon	

35

1 Kapsel enthält:

	D,L-alpha-Tocopherol	400 mg
	B-Hydroxyäthylrutosid	300 mg
	Vitamin-A-Palmitat	30.000 I.E.
	Sojaöl	100 mg
5	Sojalecithin	250 mg

	1 Kapsel enthalt:	
10	Ginkoflavonglykoside	3,0 mg
	Vitamin E (D,L-alpha-Tocopherol-	
	acetat)	300 mg
	Vitamin-A-Palmitat	25.000 I.E.
	Sojaöl	100 mg
15	Sojalecithin	200 mg

# Beispiel 55

	l Kapsel enthält:	
20	Nicotinsäure	300 mg
	Vitamin E	400 mg
	Vitamin-A-Palmitat	15.000 I.E.
	Cetiol (Oleylsäureester)	10 mg
	Sojaöl	100 mg
25	Sojalecithin	20 mg

# Beispiel 56

	1 Kapsel enthält:	
30	D-alpha-Tocopherol	200 mg
	Lecithin	500 mg
	Sojaöl	180 mg
	Tween 80	10 mg

Kapsel wie obiges Beispiel jedoch enthält sie 15.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat.

5

#### Beispiel 58

Kapsel wie obige beide Beispiele jedoch mit D,L-al-pha-Tocopherol-Acetat anstelle von D-alpha-Tocopherol.

10

15

#### Beispiel 59

1 Kapsel enthält:

D-alpha-Tocopherol 400 mg
Lecithin 400 mg
Sojaöl 200 mg
Tween 80 15 mg

#### Beispiel 60

20

Kapsel wie obiges Beispiel jedoch mit 15.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat oder Vitamin-A-Acetat bzw. 9,5 mg 8-Carotin.

Die Produkte der Beispiele 46 bis 60 können als Mittel zur Senkung des Cholesterinspiegels eingesetzt werden.

Die folgenden Beispiele betreffen Vitamin-E-Präparate enthaltend Dimethylaminoäthanol.

30

#### Beispiel 61

1 Kapsel enthält:

20 mg Dimethylaminoäthanol

35 400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat

50 mg Sojaöl 200 mg Sojalecithin 200 mg 8-Hydroxyäthylrutosid

# 5 Beispiel 62

1 Kapsel enthält:
20 mg Dimethylaminoäthanol
400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
12.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat (6,67 mg)
100 mg Sojaöl
300 mg Lecithin
8 mg Tween 80
75 mg Cinnarizin

#### Beispiel 63

1 Kapsel enthält:
25 mg Dimethylaminoäthanolorotat
400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
15.000 J.E. Vitamin-A-Palmitat (8,33 mg)
20 mg Sojalecithin
400 mg Nicotinsäure

# Beispiel 64

15

50

Wie Beispiel 61, jedoch mit 8 mg Tween 80 angesetzt.

### Beispiel 65

1 Kapsel enthält:
25 mg Dimethylaminoäthanolorotat
500 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat
22:000 I.E. Vitamin-A-Palmitat (12,22 mg)
28 mg Sojalecithin

120 mg Sojaöl 3,0 mg Ginkoflavonglucosid

#### Beispiel 66

5

Kombination gemäß Beispiel 65, jedoch mit 8 mg Tween 20.

# Beispiel 67

10

15

1 Kapsel enthält:
30 mg Dimethylaminoäthanolorotat
400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
300 mg Lecithin
8 mg Tween 80
30 mg Vincamin

#### Beispiel 68

20 1 Kapsel enthält:
 25 mg Dimethylaminoäthanolorotat
 350 mg D-alpha-Tocopherolacetat
 15.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat
 je 5 mg von Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>,
25 5 μg Vitamin B<sub>12</sub>
 15 mg Nicotinsäureamid
 280 mg Lecithin
 75 mg Cinnarizin

#### 30 Beispiel 69

Kombination gemäß Beispiel 68, jedoch mit 5 mg Tween 80.

1 Kapsel enthält:

25 mg Dimethylaminoäthanolorotat

400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat

15.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat (8,33 mg)

300 mg B-Hydroxyäthylrutosid

#### Beispiel 71

10

5

Kombination gemäß Beispiel 70, jedoch mit 8 mg Tween 80 angesetzt.

#### Beispiel 72

15

1 Kapsel enthält:

35 mg Dimethylaminoäthanolorotat

500 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat

22.000 I.E Vitamin-A-Palmitat (12,22 mg)

20 400 mg Xantinolnicotinat

#### Beispiel 73

Gemäß Beispiel 72, jedoch mit 4 mg Tween 20.

25

#### Beispiel 74

1 Kapsel enthält:

30 mg Dimethylaminoäthanolorotat

30 400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat

400 mg Pentoxyfyllin

1 Kapsel enthält:
35 mg Dimethylaminoäthanolorotat
350 mg D-alpha-Tocopherolacetat
15.000 I.Ε. Vitamin-A-Palmitat
je 5 mg von Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>
5 μg Vitamin B<sub>12</sub>
100 mg Bencyclanfumarat

10

5

### Beispiel 76

Kombination gemäß Beispiel 75, jedoch mit 3 mg Tween 80.

15

# Beispiel 77

1 Kapsel enthält:

25 mg Dimethylaminoethanolorotat 350 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat

20 17.000 I.E. (9,44 mg) Vitamin-A-Palmitat
70 mg Sojaöl
75 mg Cinnarizin

# Beispiel 78

25

1 Kapsel enthält:

20 mg Dimethylaminoäthanol

200 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat

12.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat (6,67 mg)

30 50 mg Sojaöl

250 mg Sojalecithin

#### Beispiel 79

35 1 Kapsel enthält:

35 mg Dimethylaminoäthanolorotat
400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
15.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat (8,33 mg)
20 mg Sojalecithin

5

# Beispiel 80

Kombination gemäß Beispiel 78, jedoch mit 3 mg Tween 80 angesetzt.

וו

1;

# Beispiel 81

1 Kapsel enthält:
20 mg Dimethylaminoäthanol
200 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
12.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat (6,67 mg)
50 mg Sojaöl

# Beispiel 82

. i

1 Kapsel enthält:

35 mg Dimethylaminoäthanolorotat 400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat 15.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat (8,33 mg)

25

,\* ¥

# Beispiel 83

Kombination gemäß Beispiel 81, jedoch mit 3 mg Tween 80 angesetzt.

# Beispiel 84

1 Kapsel enthält:

35 mg Dimethylaminoäthanolorotat ---

500 mg D-alpha-Tocopherol-Konzentrat 22.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat (12,22 mg)

# Beispiel 85

5

Kombination gemäß Beispiel 84, jedoch mit 4 mg Tween 20.

### Beispiel 86

10

15

1 Kapsel enthält:
30 mg Dimethylaminoäthanolorotat
400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat

#### Beispiel 87

1 Kapsel enthält:

35 mg Dimethylaminoäthanolorotat
350 mg D-alpha-Tocopherolacetat
20 15.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat
je 5 mg von Vitamin B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>
5 μg Vitamin B<sub>12</sub>
15 mg Nicotinsäureamid

# 25 <u>Beispiel 88</u>

Kombination gemäß Beispiel 87 jedoch mit 3 mg Tween 80.

# Beispiel 89

30

35

1 Kapsel enthält:
25 mg Dimethylaminoethanolorotat
350 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
17.000 I.E. (9,44 mg) Vitamin-A-Palmitat
70 mg Sojaöl

In allen Beispielen wurde Sojaöl zwischen 50 und 200 mg pro Kapsel zugesetzt. Es können auch andere neutrale Öle wie Olivenöl, Rüböl etc. verwendet werden.

# 5 Beispiel 90

Lösung zur äußerlichen Anwendung, insbesondere in Form von Spray aus:

- 33 T D-alpha-Tocopherolkonzentrat
- 10 8 T Phosphorlipide
  - 99 T Isopropylalkohol
  - 45 T Isopropylalkohol (70%)

### Beispiel 91

15

11.

1 Kapsel enthält:
600 mg D-alpha-Tocopherolkonzentrat
5000 I.E. Vitamin A
8 mg Tween 80

120 mg Sojaöl

# Beispiel 92

l Kapsel enthält:

25 400 mg D-alpha-Tocopherol

8,250 mg Vitamin A

8 mg Tween 80

# Beispiel 93

31

1 Kapsel enthält:

500 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat

100 mg Sojaöl

. 1000 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat

35 10 mg Tween 80

150 mg Sojaöl

#### Beispiel 94

1 Kapsel enthält:
30 mg Chlorphenoxaminehydrochlorid
400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat
50 mg Nicotinsäure
100 mg Sojaöl

10

15

#### Beispiel 95

Gemäß Beispiel 94 jedoch anstelle von 30 mg Chlorphenoxaminehydrochlorid werden 40 mg verwendet und 20.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat.

#### Beispiel 96

1 Kapsel enthält:
20 70 mg Bamipinhydrochlorid
500 mg D-alpha-Tocopherolkonzentrat
100 mg Troxerutin
80 mg Erdnußöl

Beispiel 97

1 Kapsel enthält:
120 mg Tritoqualine
300 mg D-alpha-Tocopherolacetat
100 mg Troxerutin
80 mg Sojaöl

Eine Salbe enthält:

40,0 g Clemastinehydrogenfumarat

8,0 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat

60.000 I.E. Heparin Natrium

ad 100,0 g eine Salbe aus 20,0 g Cetiol (Ölsäureoleylester)

20,0 g Cetylstearylalkohol

60,0 aqua Conservata

#### Beispiel 99

Eine Salbe enthält:

1,5 g Chlorphenoxaminehydrochlorid

10 g D,L-alpha-Tocopherol

50.000 I.E. Heparin Natrium

ad 100,0 g Salbe wie Beispiel 98

#### 20 Beispiel 100

25

30

1 Kapsel enthält:
70 mg Bamipinhydrochlorid
400 mg D-alpha-Tocopherolkonzentrat
30 mg Cinnarizin

#### Beispiel 101

Gemäß Beispiel 98 jedoch mit 3% Calendulaeöl.

## Beispiel 102

Eine Salbe enthält:

5 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat

10.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat

50.000 I.E. Heparin Natrium ad 100,0 g Eucerinanhydricum

#### Beispiel 103

5

Das gleiche wie Beispiel 102 jedoch mit 8 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat.

Bei den folgenden Kombinationen handelt es sich um Salben enthaltend Bufexamac zur Behandlung von Hautentzündungen.

#### Beispiel 104

15 100 g Salbe enthalten:

5,0 g Bufexamac

8,0 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat

ad 100,0 g aus einer Salbengrundlage, bestehend aus 20% Cetylstearylalkohol, 20% Cetiol (Ölsäure Oleylester)

und 60% aqua Conservata.

#### Beispiel 105

100 g Salbe enthalten:

5,0 g Bufexamac

8,0 g D,L-alpha-Tocopherol

ad 100,0 g aus einer Salbengrundlage wie unter 104, jedoch anstelle von 60% Wasser 55% und 5% Vaseline Alba.

30

#### Beispiel 106

100 g Salbe enthalten:

10,0 g D-alpha-Tocopherol

35 500 mg Dexapanthenol

300 mg Allantoin ad 100,0 g Salbengrundlage wie Beispiel 104

#### Beispiel 107

5

100 g Salbe enthalten:

4,0 g Bufexamac

8,0 g D-alpha-Tocopherol

400 mg Dexapanthenol

10 400 mg Allantoin

ad 100,0 g Salbengrundlage wie Beispiel 104

#### Beispiel 108

Salbe wie Beispiel 107. Als Salbengrundlage wurde aber Ungt. Cordes verwendet.

#### Beispiel 109

Salbe wie Beispiel 106. Als Salbengrundlage wurden aber Triglyceridgemische verwendet.

Die folgenden Beispiele betreffen antiallergische Mittel enthaltende Vitamin-E-Präparate.

25

## Beispiel 110

1 Kapsel enthält:

30 mg Chlorphenoxaminehydrochlorid

30 400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat 100 mg Sojaöl

#### Beispiel 111

Gemäß Beispiel 110 jedoch anstelle von 30 mg Chlor-

phenoxaminehydrochlorid werden 40 mg verwendet und 20.000 I.E. Vitamin-A-Palmitat.

## Beispiel 112

5

1 Kapsel enthält:
70 mg Bamipinhydrochlorid
500 mg D-alpha-Tocopherolkonzentrat
80 mg Erdnußöl

10

## Beispiel 113

1 Kapsel enthält:
120 mg Tritoqualine
15 300 mg D-alpha-Tocopherolacetat
80 mg Sojaöl

## Beispiel 114

Eine Salbe enthält:

40,0 g Clemastinehydrogenfumarat

8,0 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat

ad 100,0 g eine Salbe aus 20,0 g Cetiol (Ölsäureoleylester)

25 20,0 g Cetylstearylalkohol

#### Beispiel 115

Eine Salbe enthält:

1,5 g Chlorphenoxaminehydrochlorid

10 g D,L-alpha-Tocopherol

ad 100,0 g Salbe wie Beispiel 114.

60,0 g aqua Conservata

Die Holgenden Beispiele betreffen Lichtschutzmittel.

#### Beispiel 116

Eine Salle enthält:

8 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat

2 g Phospholipide

2 g 4-Phenylbenzophenon-2-CarbonsäureIsooctylester

ad 100 g Salbengrundlage aus

ad 100 g Salbengrundlage aus
22 Teile Cetyl-Stearylalkohol
18 Teile Cetiol Ölsäureoleylester
60 Teile Wasser

#### 15 Beispiel 117

100 g Salbe enthalten:

3 g Hydroxyäthylsalicylat

1 g Benzylnicotinat

20 8 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat

2 g Phospholipide

ad 100,0 g Salbengrundlage wie Beispiel 116

#### Beispiel 118

25

100 g Salbe enthalten:

50.000 I.E. Heparin Natrium

12,0 g Arnica Lebutenextract 1 = 10 (Alkal 60%)

7,5 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat

30 3 g Phospholipide

0,5 g Octadecadeinsäure

0,15 g Linolsäure

ad 100,0 g Salbengrundlage wie 116

Eine Salbe enthält:

1,5 g Chlorphenoxaminehydrochlorid

8 g D-alpha-Tocopherolkonzentrat

2 g Phospholipide

ad 100,0 g Salbengrundlage wie 116

#### Beispiel 120

10

15

5

Eine Salbe enthält:
10,0 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat
2,0 g Benzaron
2 g Phospholipide
ad 100,0 g Salbengrundlage wie 116

#### Beispiel 121

Eine Creme enthält:

10 g D-alpha-Tocopherol-Konzentrat
2 g Eusolex<sup>R</sup> (8020 Merck)
ad 100 g Salbengrundlage aus
22 T Cetyl-Stearylalkohol
18 T Cetiol
60 T Wasser (aqua conservata)

## Beispiel 122

Eine Creme enthält:

8 g D,L-alpha-Tocopherolkonzentrat

3 g Eusolex<sup>R</sup> (232 Merck)

ad 100 g Salbengrundlage wie Beispiel 121

Eine Creme enthält:

12 g Vitamin E

5 1 g Eusolex<sup>R</sup> (8020 Merck)

ad 100 Salbengrundlage wie Beispiel 121

## Beispiel 124

10 Eine Creme enthält:

9,0 g Vitamin E

0,3 g Eusolex<sup>R</sup> (8020 Merck)

ad 100 Salbengrundlage aus

17 T Cetyl-Stearylalkohol

15 8 T Weiße Vaseline

15 T Cetiol

60 T Wasser (aqua conservata)

#### Beispiel 125

20

Eine Salbe enthält:

8,00 g Vitamin E

2,00 g Phospholipide

0,50 g Octadecadeinsäure

25 0,15 g Linolsäure

- ad 100 Salbengrundlage wie Beispiel 121

#### Beispiel 126

Salbe gemäß Beispiel 121 mit dem Zusatz von 1,0 g Eusolex $^{\rm R}$  (8020 Merck).

#### Beispiel 127

35 Eine Salbe enthält:

15 g Vitamin E ad 100 g Salbengrundlage wie Beispiel 121.

## Beispiel 128

5

15

1 Kapsel enthält:
35 mg Xanthaxanthin

8 mg B-Carotin

8 mg Calcium D Pantothenat

10 0,15 mg D-Biotin

250 mg Lecithin

400 mg D,L-alpha-Tocopherolacetat

80 mg Sojabohnenöl

#### Beispiel 129

1 Kapsel enthält:

30 mg Xanthaxanthin

300 mg D-alpha-Tocopherolkonzentrat

20 150 mg Sojabohnenöl

## Beispiel 130

1 Kapsel enthält:

25 15 mg B-Carotin

400 mg D-alpha-Tocopherolacetat

120 mg Sojabohnenöl

# Beispiel 131 bis 137 und Vergleichsbeispiel

30

Acht Lichtschutzmittel zur Bestimmung der erythemverhütenden Wirkung wurden am Menschen getestet. Dabei handelte es sich um die folgenden:

"Vitamin E Natur"
mit 8 Gew.-% D-alpha-Tocopherol

5

10

## Beispiel 132

"DL Hep Na"
mit 8 Gew.-% D,L-alpha-Tocopherol und
50.000 Einheiten Heparin Natrium

## Beispiel 133

"Vitamin E COO/8

55.000 Hepa Na"

mit 8 Gew.-% natürlichem Vitamin E und 55.000 I.E.

Heparin Natrium

## Beispiel 134

20

"Vitamin E + COO

BN 8/1.5"

mit 8 Gew.-% natürlichem Vitamin E und 1,5 Gew.-% Benzylnicotinat

25

#### Beispiel 135

"8 Gew.-% Covitol und

4 Gew.-% Arnika"

mit 8 Gew.-% natürlichem Vitamin E und 2 Gew.-% Arnikaöl

## Beispiel 136

35 "8 Gew.-% Covitol

2 Gew.-% Campher

2 Gew.-% Menthol

10 Gew.-% Pfefferminzöl

80 Gew.-% Lanette"

5 mit 8 Gew.-% natürlichem Vitamin E und den vorher bezeichneten Nebeninhaltsstoffen.

#### Beispiel 137

10 \*8 Gew.-% Covitol

10 Gew.-% Calendulaeöl

82 Gew.-% Lanette"

mit 8 Gew.-% natürlichem Vitamin E.

#### 15 <u>Vergleichsbeispiel</u>

"Unguentum Lanette DHW Art. 226/15270"

Bei allen Produkten mit Ausnahme der Lanette-Salbe,
handelte es sich um weiße, salbige Emulsionen.

Die Produkte erfüllten die üblichen, an solche Kosmetika zu stellenden Anforderungen. Sie ließen sich leicht und gleichmäßig auf die Haut auftragen und erzeugten hier keine Schicht, die durch übermäßigen

Glanz, Klebrigkeit oder Fettigkeit aufgefallen wäre.

Bei der Anwendung gab keine der Versuchspersonen eine Mißempfindung wie Jucken, Brennen oder Spannen der Haut oder übermäßiges Kälte- oder Wärmegefühl an.

Bei den Untersuchungen der Haut nach 24 Stunden zeigten sich außerhalb der Erythemreaktionen keine Hautveränderungen, die für eine (photo)toxische oder (photo)-allergische Wirkung der Produkte gesprochen hätten.

35

#### Untersuchungsmethode:

Die Bestimmung der Lichtschutzwirkung erfolgte als mittlerer Schutzfaktor nach SCHULZE an 20 hautgesunden Versuchspersonen unterschiedlichen Geschlechts, Alters und Hauttyps, entsprechend der DIN-Norm 67 501, wenn nicht ausdrücklich etwas anderes vermerkt wird. Die Anwendung der Produkte erfolgte einheitlich in einer Schichtdicke von 150 mg/100 cm².

10

15

20

5

Zur Lichtexposition wurden wie üblich vier Osram -Ul-travitalux-Lampen im Abstand von 30 cm zueinander und zum Rücken des Probanden benutzt. Die Erythemschwellenzeit wurde nach etwa 24 Stunden abgelesen. Der individuelle Schutzfaktor stellt den Quotienten aus der Erythemschwellenzeit der geschützten Haut und der Erythemschwellenzeit der ungeschützten Haut dar. Etwaige Zwischenwerte (z.B. 1.7, 3.4 usw.) ergeben sich dann, wenn die beiden dem Testfeld benachbarten Kontrollfelder unterschiedliche Erythemschwellenzeiten aufweisen oder das Testfeld eine geringere Intensitätszunahme erkennen läßt als die Kontrollfelder.

#### Ergebnisse:

25

30

Bei der so an 20 Probanden unterschiedlichen Alters, Geschlechts und Hauttyps vorgenommenen Prüfung wurden die folgenden mittleren Schutzfaktoren (unterstrichen) als arithmetische Mittel aus den angegebenen Einzelwerten (in Klammern) erhalten:

#### Beispiel 131

3.28 (5x2.0, 5x2.8, 9x4.0, 1x5.6)

4.38 (1x2.0, 2x2.8, 11x4.0, 5x5.6, 1x8.0)

5 <u>Beispiel 133</u>

4.02 (2x2.0, 9x2.8, 6x4.0, 2x8.0, 1x11.2)

#### Beispiel 134

10 4.21 (1x1.4, 5x2.0, 4x2.8, 3x4.0, 4x5.6, 2x8.0, 1x11.2)

#### Beispiel 135

15 2.72 (4x1.4, 3x2.0, 9x2.8, 3x4.0, 1x5.6)

#### Beispiel 136

2.88 (6x2.0, 10x2.8, 3x4.0, 1x5.6)

20 Beispiel 137

3.94 (2x2.0, 5x2.8, 9x4.0, 3x5.6, 1x8.0)

#### 25 Vergleichsbeispiel

Lanette-Salbe

1.07 (1x0.7, 15x1.0, 4x1.4)

- Ein handelsübliches Präparat (Standardpräparat K 17 N), das bisher an 220 Probanden einen mittleren Schutzfaktor von 3.82 gezeigt hatte, wies bei dieser Prüfung einen arithmetischen Mittelwert von 3.74 auf.
- 35 Aufgrund der obigen Werte und bei deren Vergleich mit

den an zahlreichen Versuchs- und Handelsprodukten unter den gleichen Bedingungen und in der Praxis erhaltenen Egebnissen sind die Produkte 131, 135 und 136 als knapp mittel-wirksame Lichtschutzmittel, die übrigen Produkte dagegen als mittel- bis stark-wirksame Lichtschutzmittel zu bezeichnen.

Während die Grundlage, das Unguentum-Lanette, erwartungsgemäß keinerlei Lichtschutzwirkung aufwies, lassen sich die übrigen sieben Produkte aufgrund teilweise statistisch signifikanter Unterschiede in zwei Gruppen einteilen. Die eine, verhältnismäßig schwach-wirksame Gruppe, enthält neben 8 Gew.-% Vitamin E entweder wie das Produkt 136 verschiedene Zusätze oder wie das Produkt 135 Arnikaöl oder das Produkt 131 ausschließlich das natürliche Vitamin.

Dem ist eine sehr viel stärker wirksame Gruppe gegenüberzustellen, die entweder wie die "Produkte 132 und 133" Heparin enthalten oder aber wie das "Produkt 134" 1,5 Gew.-% Benzylnicotinat oder das "Produkt 137" 10 Gew.-% Calendulaeöl.

Diese Unterschiede berechtigen zu mehreren Schlüssen.

Zunächst ist festzustellen, daß Vitamin E sowohl in natürlicher wie auch in racemischer Form eine deutliche Lichtschutzwirkung besitzt, die offenbar, vor allem durch Zusatz von Heparin, erhöht werden kann. Ähnlich wirksam ist auch ein verhältnismäßig hoher Zusatz an Calendulaeöl sowie überraschenderweise auch das hyperaemesierende Benzylnicotinat.

5

## Patentansprüche

- Behandlung und Schutz zum 1. Mittel zur menschlichen und tierischen Haut, dadurch gekennzeichnet, daß es neben üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen als wesentlichen Bestandteil hochdosiertes Vitamin E und außerdem ggf. Vitamin C, Vitamin A, Vitamine der B-Reihe, durchblutungsund/oder gefäßerweiternde Mittel, fördernde Phospholipide, ungesättigte Fettsäuren und/oder Emulgatoren, enthält.
  - 2. Mittel nach Anspruch 1 zur Anwendung in Form von Kapseln.
- 3. Mittel nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß es 200 bis 1.000 mg Vitamin E, vorzugsweise 250 bis 600 mg Vitamin E, insbesondere 300 bis 500 mg Vitamin E pro Darreichungseinheit enthält.
- 4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es als Phospholipid Lecithin enthält.
- 5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Lecithin als Emulgator eingesetzt wird.
- 6. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es ß-Carotin und/oder Amino-säure oder deren Derivate enthält.
  - 7. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es 5.000 bis 25.000 I.E. Vitamin A, vorzugsweise 6.000 bis 15.000 I.E. Vitamin

5

A pro Darreichungsform enthält.

- 8. Mittel nach Anspruch 1 zur äußerlichen Anwendung als Creme, Gel, Salbe, Milch, Lotion oder Lösung.
- 9. Mittel nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß es 0,5 bis 20 Gew.-% Vitamin E, vorzugsweise 4 bis 10 Gew.-% Vitamin E pro Darreichungsform enthält.
- 10. Mittel nach Anspruch 1 zur äußerlichen Anwendung als Spray, Tinktur oder Lösung in Alkohol als Lösungsmittel.
- 11. Mittel nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel Isopropylalkohol ist.
- 12. Mittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet,
  daß es bis zu 32 Gew.-% Vitamin E, vorzugsweise
  bis zu 25% Vitamin E pro Darreichungsform enthält.
  - 13. Mittel nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Lecithin und/oder Aminosäuren enthält.
- 14. Mittel nach Anspruch 1 zur Anwendung als Lichtschutzmittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an UV-Stabilisatoren.
- 15. Mittel nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich Antihistaminika enthält.
  - 16. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es als ungesättigte Fettsäuren

25

5



Linolsäure, Linolensäure oder Ölsäure enthält.

- 17. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß es Siliconöle oder Polysiloxane enthält.
- 18. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß es als Durchblutungsmittel Nicotinsäurebenzylester, Arnika, Extractum Calendulae oder Heparin Natrium enthält.
- 19. Mittel nach Anspruch 1 zur Behandlung von Ekzemen, Hautflechte, Hautentzündungen, Juckreiz, Allergien, Pigmentierungen, Faltenbildungen, Haarausfall und Wunden.
- 20. Mittel nach Anspruch 1 zur Behandlung von Hautentzündungen, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzlich bis zu 12 Gew.-%, vorzugsweise 3 bis 10
  Gew.-% Bufexamac jeweils bezogen auf die Darreichungsform enthält.

25

5

10

15

## **EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT**

Nummer der Anmeldung

EP 85 10 2222

,	EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE  Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich,		Betrifft	KLASSIFIKATION DER	
tegorie		eblichen Teile	Anspruch	ANMELDUNG (Int. Cl.4)	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 90, Nr. 15, 9. April 1979, Seite 66, Nr. 115236g, Columbus, Ohio, US; A.S. MELKUMYAN u.a.: "Histological evaluation of the regenerative capacity of the skin following treatment of burn wounds with vitamin E ointment" & ZH. EKSP. KLIN. MED. 1978, 18(4), 52-4 * Zusammenfassung *		1-20	A 61 K 31/355 A 61 K 7/48	
X	CHEMICAL ABSTRAC 18, 2. November Nr. 156366w, Col & JP - A - 81 75 COSMETICS, INC.) * Zusammenfassun	1981, Seite 365, umbus, Ohio, US; 421 (KANEBO 22.06.1981	1-20		
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 30, Nr. 21, 10. November 1936, Spalte 7634-3, Columbus, Ohio, US; GEZA LORANTH u.a.: "Significance of vitamin E in dermatology" & ORVOSI HETILAP 80, 778-9 (1936)		1-20	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)  A 61 K	
X	UNLISTED DRUGS, Band 24, Nr. 1, Januar 1972, Seite 10, Punkt o, Chatham, New Jersey, US; * Seite 10, Punkt o, "Norderm" *		1-20		
De	er vorliegende Recherchenbericht wur	de für alle Patentansprüche erstellt.			
	Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 17-06-1985	. BRIN	Prûler KMANN C.	
X : v Y : v	KATEGORIE DER GENANNTEN Der besonderer Bedeutung allein besonderer Bedeutung in Vertanderen Veröffentlichung derselbe echnologischer Hintergrund nichtschriftliche Offenbarung	petrachtet nach pindung miteiner D: in de	dem Anmelded r Anmeldung ar ndern Gründer	nent, das jedoch erst am oder atum veröffentlicht worden ist ngeführtes Dokument n angeführtes Dokument	



# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

85 10 2222 EP

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE				Seite 2	
Kategorie		onts mit Angabe, sowelt erforderlich, Igeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)	
X	UNLISTED DRUGS, März 1966, Seite Chatham, New Jer * Seite 27, Pur *	e 27, Punkt k,	"	·	
X	DE;	l, Seite 356, Aulendorf/Württ., issan-Baby-Öl" *	1-20		
X	EP-A-0 027 987 LTD.) * Seite 20 Ansprüche 1-6 *	, Zeilen 1-25	;		
x	FR-A-2 201 070 * Seite 17 Ansprüche 1-5 *	, Zeilen 1-17	; 1-20	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)	
X	FR-A-2 492 659 PAUL) * Seite 4, Zeil 1-4 *	 (WIEL GASTON en 1-20; Ansprüch	e 1-20		
X	AHRENS)	GERHARD WILLIAM en 55-59; Anspruc			
Der	vorliegende Recherchenbericht wur	de für alle Patentansprüche erstellt.			
	Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherch 17-06-1985	BRI	Průfer NKMANN C.	
X : vor Y : vor and A : tec O : nic	TEGORIE DER GENANNTEN DE besonderer Bedeutung allein to besonderer Bedeutung in Vert deren Veröffentlichung derselbe hnologischer Hintergrund htschriftliche Offenbarung ischenliteratur	petrachtet nac pindung mit einer D: in c en Kategorie L: aus	ch dem Anmelde der Anmeldung : andern Gründe	ment, das jedoch erst am ode datum veröffentlicht worden is angeführtes Dokument en angeführtes Dokument en Patentfamilie, überein-	



# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 85 10 2222

	EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE				Seite 3
Kategorie	Kennzeichnung des Dokum	ents mit Angabe, soweit erforderlich Bgeblichen Teile		Betriffi Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Ci. 4)
X		(MAX J. SHULMAN) ile 35 - Spalte 8 iele 1-14 *	,	1-20	
A	DE-A-2 240 187 FRANZ) * Seite 2, Absar	•		1-20	
A	ROTE LISTE, 1983 "Akne-Ex H", Nr "Magopsor" und 1 "Delta Pimafuco: Cantor, Aulendo:	. 31 213, Nr. 31 150, rt", Editio		1-20	
	,				
					RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CI 4)
•					
		•			•
Derv	vorliegende Recherchenbericht wur	de für alle Patentansprüche ersteilt			·
	Recherchenort DEN HAAG	Abschlußdatum der Recherche 17-06-1985	<del></del>	BRINK	Prûfer MANN C.
X: von Y: von and A: tecl O: nicl	TEGORIE DER GENANNTEN DO besonderer Bedeutung allein be besonderer Bedeutung in Verb deren Veröffentlichung derselbe hnologischer Hintergrund htschriftliche Offenbarung ischenliteratur	etrachtet nac indung miteiner D . in d	er Anm anderr	eldung ang Gründen a	nt, das jedoch erst am oder um veröffentlicht worden ist eführtes Dokument ' ngeführtes Dokument

# This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original
documents submitted by the applicant.
Defects in the images include but are not limited to the items checked:
D'BLACK BORDERS
☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
☐ FADED TEXT OR DRAWING
☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
G BLUKKED OK IEEEGIBLE TEAT OK DKAWING
☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
GRAY SCALE DOCUMENTS
T THE OR MADE ON ORIGINAL ROCKING PRIM
☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- REPERENCE(S) OR EMHIDIT(S) SUDMITTED ARE TOOK QUALITT
Dorugo.

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.